

ЭВОЛЮЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

На современном этапе развития человечества сохранение репродуктивного здоровья невозможно представить без репродуктивной эндокринологии. Именно симбиоз эндокринологии с акушерством и гинекологией явился залогом неоспоримых успехов медицины в этом направлении

Обозначившиеся в середине XX в. тенденции к бурному росту народонаселения в ближневосточном, азиатском, южноамериканском и других регионах планеты, наряду со стабилизацией или снижением рождаемости в Европе и Северной Америке, прочно закрепились к началу текущего столетия и, вероятно, сохранятся в обозримом будущем [1]. Оставляя в стороне социально-экономические причины этого явления, отметим, что оно поставило перед репродуктивной медициной комплекс сложных задач по регуляции рождаемости и планированию семьи. Ежегодно в мире случаются более 80 млн нежелательных беременностей, и ежеминутно одна женщина умирает от осложнений, связанных с беременностью. В качестве одной из важнейших составляющих репродуктивной эндокринологии гормональная контрацепция (ГК) явилась эффективным ответом на вызовы современности. Она неизмеримо увеличила степень свободы личности и раскрыла свои дополнительные возможности как метода снижения материнской смертности, профилактики и лечения гинекологических заболеваний. По медико-социальной значимости появление ГК обоснованно сравнивают с открытием вакцин и антибиотиков.

Сегодня в мире оральные контрацептивы (ОК) принимают более 100 млн женщин. Их эффективность и безопасность проверялись в течение десятков лет в рамках Специальной международной программы планирования семьи и регуляции рождаемости, инициированной ВОЗ и поддержанной Фондом народонаселения ООН, Всемир-

ным банком реконструкции и развития и другими организациями. В Украине также накоплен положительный опыт применения этих средств, в частности при выполнении национальных программ «Планирование семьи» (1996-2000 гг.) и «Репродуктивное здоровье 2001-2005». Важным организационным шагом в этом направлении стало создание центров и кабинетов планирования семьи во всех регионах страны [2].

Доказано, что ГК – это лучшая альтернатива абортам. При соблюдении медицинской инструкции по применению эффективность современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) приближается к 100%: индекс Перля (средняя частота нежелательных зачатий у 100 женщин в течение одного года) равен 0,04-0,05. В то же время риск для здоровья женщины более чем в десять раз ниже риска, связанного с абортами или нормальными родами.

Контрацептивы не снижают рождаемость, а являются эффективным инструментом в сохранении репродуктивного здоровья [3, 4]. Применение женщиной гормональных контрацептивов в течение трех лет снижает материнскую смертность на 25–30%, а детскую – на 40%.

Фактически развитие современной ГК ведет отсчет с 1956 г., когда в Пуэрто-Рико и Гаити началось клиническое испытание первого гормонального ОК. В 2010 г. медицинское сообщество планеты отмечало 50-летний юбилей ГК, поскольку именно в 1960 г. в США было разрешено клиническое применение первой противозачаточной пилюли под названием Эновид,



А.Г. РЕЗНИКОВ

д.мед.н., профессор,
член-кор. НАН и НАМН Украины,
заведующий отделом
эндокринологии, репродукции
и адаптации Института
эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко
НАМН Украины



Основной механизм контрацептивного действия почти всех прогестинов состоит в блокаде овуляции посредством угнетения эстроген-индуцированного усиления секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, которое осуществляется на уровне гипоталамического регуляторного центра. В дополнение к этому, прогестины повышают вязкость шейчной слизи, способствуя образованию «пробки» в канале шейки матки и, следовательно, проникновению сперматозоидов в полость матки

созданной на основе синтетического прогестина норэтинодрела и синтетического эстрогена местранола. Годом позже гормональный ОК появился в Европе и Австралии (Ановлар, созданный специалистами германской фирмы «Шеринг АГ»). В его состав входили норэтистерона ацетат и этинилэстрадиол (ЭЭ). В связи с этим уместно вспомнить основные исторические вехи возникновения и становления контрацепции.

Сведения об эмпирических способах предотвращения беременности уходят корнями в глубокую древность. Наряду с экзотическими средствами, как, например, помет крокодила, несколько тысячелетий тому назад египтяне использовали с этой целью семена граната, которые, как теперь известно, содержат стероиды с эстрогенной активностью. В одном из египетских папирусов упоминается вагинальный контрацептив на основе смолы акации и меда (как выяснилось, в этой смеси образуется ангидрид молочной кислоты, который входит в состав современных гелевых спермицидов). В VII в. до н.э. греческие женщины использовали для контрацепции растительное средство на основе сильфиума – растения из семейства зонтичных. У Гиппократ (IV-V в. до н.э.) находим упоминание о семенах моркови: «Ее семена, если принимать их перорально, могут как предотвращать беременность, так и прерывать ее». Уже в 80-х годах прошлого столетия стало известно, что семена дикой моркови обладают свойством угнетать синтез прогестерона в организме.

В качестве предшественников современных презервативов можно упомянуть использование древними ацтеками (XIV в. до н.э.) рыбьего пузыря, мышечных фасций убитых врагов или высушенных кишок мелкого домашнего скота – римскими легионерами. В XVII в. граф Кондом, придворный врач английского короля Карла II, изготовил для своего любвеобильного государя противозачаточные мешочки из промасленных бараньих кишок. Во второй половине XIX в. появились резиновые, а в первой четверти XX в. – латексные презервативы.

Рождение ГК – это цепь последовательных многолетних усилий ученых и общественных деятелей, пропагандировавших медико-социальную и этическую значимость предотвращения нежелательной беременности. Одной из первых об этом публично заявила Маргарет Санджер, фундатор Американской федерации планирования семьи: «В то время как даже закон признает аборт оправданным, если он рекомендован врачом, я заявляю, что сотни тысяч аборт, которые производятся в Америке ежегодно, являются позором цивилизации» [5].

Пионером ГК считается немецкий ученый Людвиг Хаберландт, который в 1921 г. обнаружил в эксперименте эффект подавления овуляции у самки животного после пересадки ей яичников беременной самки, т.е. насыщения организма

прогестероном. Он первым высказал идею и доказывал принципиальную возможность обратной женской контрацепции, что противоречило моральным, религиозным и политическим устоям того времени. Л. Хаберландт утверждал, что гормональная стерилизация, если она правильно и безопасно проведена, является реальным методом для практической медицины в решении будущей задачи контрацепции.

Физиологической основой разработки методов ГК стали открытия сотрудничавших с компанией «Шеринг АГ» ученых берлинского университета им. Гумбольдта – Вальтера Хольвега и Карла Юнкмана. В 1932 г. они обосновали ведущую роль гипофиза в регуляции овариально-менструального цикла на основе отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизарной железой. В. Хольвег доказал, что введением гормональных препаратов можно вызвать функциональное бесплодие у самок животных.

Разумеется, не менее важную роль сыграли исследования специалистов в области стероидной химии, прежде всего Адольфа Бутенандта. В 1929 г. он впервые выделил из яичников в кристаллическом виде эстрон, в 1934 г. – прогестерон, а в 1931 г. получил кристаллический андростерон. За эти исследования ему в 1939 г. была присуждена Нобелевская премия по химии. Другими ключевыми моментами 30-х годов в создании средств ГК стали расшифровка структуры и синтез эстрадиола и его синтетических аналогов – ЭЭ (Ганс Инхоффен, 1938), местранола и др. ЭЭ активен при пероральном применении, и до сегодняшнего дня он входит, наряду с синтетическими прогестинами, в состав большинства КОК.

Поскольку получение препаратов половых гормонов из животного сырья оказалось нерентабельным (например, для получения 12 мг эстрадиола необходимо было переработать 80 тыс. свиных яичников), потребовались методы их синтеза. В 1939 г. Рассел Маркер из Мехико изобрел и в старом гончарном сарае осуществил способ получения прогестерона из стероида растительного происхождения – диосгенина, содержащегося в клубнях дикого ямса (реакция дегградации Маркера). Интересно, что первые упоминания о ямсе как контрацептивном растении содержатся в древних медицинских источниках Китая. Диосгенин содержится и в других растениях, например в паслене.

Там же, в Мексике, в 1951 г. Карл Джерасси сообщил о получении синтетического деривата прогестерона – норэтинодрона (норэтистерона), в десять раз превышавшего прогестерон по своей активности. С этого момента началась интенсивная работа по синтезу производных прогестерона и изучению их фармакологических свойств. Именно они являются обязательным компонентом ГК. В отличие от прогестерона, синтетические прогестины хорошо

всасываются при пероральном приеме, т.е. обладают высокой биодоступностью. Основным механизмом контрацептивного действия почти всех прогестинов состоит в блокаде овуляции посредством угнетения эстроген-индуцированного усиления секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, которое осуществляется на уровне гипоталамического регуляторного центра. В дополнение к этому, прогестины повышают вязкость шейечной слизи, способствуя образованию «пробки» в канале шейки матки и, следовательно, проникновению сперматозоидов в полость матки. Замедляется продвижение яйцеклетки по фаллопиевым трубам. Существенную роль играют быстрая регрессия эндометрия в пролиферативной фазе цикла и его преждевременная секреторная трансформация, атрофические изменения. Особенно важен этот механизм при использовании внутриматочной матриксной системы, которая выделяет непосредственно в полость матки левоноргестрел на протяжении 5 лет.

Входя в состав КОК, прогестины в то же время применяются как монокомпонентные контрацептивы в виде мини-пилюль (микродозы прогестинов), посткоитальных пилюль (макродозы прогестинов), имплантатов и депонированных инъекционных форм. К инновационным лекарственным формам, сочетающим ЭЭ и прогестины, относятся контрацептивные пластыри и вагинальные кольца.

Однако наиболее широкое распространение получили КОК, в которых возможные эффекты прогестинов в ЦНС, матке, в обмене веществ уравновешиваются и дополняются эстрогенным компонентом. Кроме того, присутствие эстрогена в КОК усиливает контрацептивное действие прогестина благодаря вмешательству в регуляцию секреции гонадотропных гормонов и созревание яичниковых фолликулов. Таким образом, при применении КОК развивается временная (и что очень важно) обратимая стерильность как результат одновременного агонистического (на ЦНС) и антагонистического (на эндометрий) действия прогестина и эстрогена. Способность забеременеть восстанавливается на протяжении нескольких циклов после прекращения приема КОК. По данным многих авторов, на протяжении года после отмены КОК беременность наступает у 80-85% женщин (для сравнения: без применения контрацепции беременность в популяции наступает в течение года у 80% женщин).

Начало работы над созданием первого в истории медицины КОК относится к 1950 г. Уже упоминавшаяся Маргарет Санджер убеждает профессора Грегори Пинкуса (кстати, сына эмигрантов из России) в необходимости и возможности такой работы. Ее единомышленница Кэтрин МакКормик передает ему 50 тыс. дол. на научные исследования. Признанием заслуг Г. Пинкуса в создании первой гормональной

контрацептивной пилюли стало избрание его в 1965 г. в Национальную академию наук США.

В дальнейшем совершенствовании эффективности и безопасности КОК происходило в нескольких направлениях:

- снижение дозы ЭЭ;
- введение в состав КОК эстрадиола вместо ЭЭ;
- синтез новых прогестинов с селективными свойствами;
- изменение режима дозирования и приема КОК;
- введение дополнительных полезных составляющих (например фолиевой кислоты и других витаминов) в состав КОК.

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, длительно применяться с контрацептивной целью могут только низкодозированные КОК, содержащие не более 50 мкг ЭЭ или эквивалентное указанному количеству эстрадиола. Так, 2 мг эстрадиола валерата по фармакологическим эффектам эквивалентны 20 мкг ЭЭ.

Современные микродозированные КОК содержат ЭЭ в количестве 15-20 мкг. Это стало возможным благодаря появлению новых синтетических прогестинов с уникальными свойствами. Уменьшение дозы эстрогена значительно снизило риск тромбоземболических осложнений и межменструальных кровотечений.

Входившие в состав первых КОК такие прогестины, как норэтинодрела ацетат, норэтистерона ацетат, хлормадинона ацетат и др., сменил левоноргестрел, затем гестоден, дезогестрел, норгестимат и наконец, диеногест (90-е годы), дроспиренон и тримегестон (начало XXI в.).

«Идеальный» прогестин, входящий в состав КОК, должен удовлетворять ряд требований:

- отличаться высокой биодоступностью при приеме внутрь (т.е. хорошо всасываться в пищеварительном канале);
- иметь высокую гестагенную активность;
- подавлять овуляцию в минимальных дозах;
- в сочетании с эстрогенным компонентом вызывать полноценную трансформацию эндометрия;
- иметь минимум побочных эффектов, т.е. хорошо переноситься.

Биодоступность прогестинов в составе КОК варьирует от 50% (норэтистерона ацетат) до 100% (медроксипрогестерона ацетат, гестоден, левоноргестрел, ципротерона ацетат). Некоторые прогестины проявляют активность только после превращения в печени в активные метаболиты, т.е. являются пролекарством (табл. 1).

Различаются они и по степени устойчивости к метаболической деградации. В этом отношении гестоден выделяется той особенностью, что после всасывания в кровь воротной вены он проходит в стопроцентно неизменном виде при первом пассаже через печень. Благодаря замедленной деградации синтетических прогестинов, обусловленной присутствием в их молекуле этильной или цианметильной группы, стало возможным применять КОК один раз в сутки.



«Идеальный» прогестин, входящий в состав КОК, должен удовлетворять ряд требований:

- отличаться высокой биодоступностью при приеме внутрь (т.е. хорошо всасываться в пищеварительном канале);
- иметь высокую гестагенную активность;
- подавлять овуляцию в минимальных дозах;
- в сочетании с эстрогенным компонентом вызывать полноценную трансформацию эндометрия;
- иметь минимум побочных эффектов

ТАБЛИЦА 1.

Название прогестина	Активное вещество	Активация в печени	Биодоступность, %	Эффект кумуляции	Связывание с ТЭСГ, КССГ*
Диеногест	Диеногест	-	92-95	-	-
Дроспиренон	Дроспиренон	-	76	-	-
Гестоден	Гестоден	-	100	-	+
Левоноргестрел	Левоноргестрел	-	95-100	-	+
Дезогестрел	3-кето-дезогестрел	+	76	-	+
Норгестимат	Левоноргестрел	+	60-80	+	+
Норэтистерона ацетат	Норэтистерона ацетат	+	50-77	-	+
Ципротерона ацетат	Ципротерона ацетат	+	95-100	+	+

ТАБЛИЦА 1.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА
СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОГЕСТИНОВ**

*ТЭСГ – тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин, КССГ – кортикостероидсвязывающий глобулин плазмы крови (транскортин)

Прогестины способны блокировать овуляцию и вызывать трансформацию эндометрия. Фармакологические свойства синтетических прогестинов определяются их принадлежностью к определенной химической группе.

Помимо собственно прогестиновой активности, многим синтетическим прогестинам присуща сопутствующая гормональная или антигормональная активность. Например, для

ТАБЛИЦА 2

Прогестин	Пороговая доза для ингибирования овуляции (мг/день)	Доза для трансформации эндометрия (мг/цикл)
Прогестерон	300	4200
Норэтистерон	0,5	30-60
Медроксипрогестерона ацетат	10	80
Левоноргестрел	0,05	5-6
Дезогестрел	0,06	2-2,5
Гестоден	0,04	2-3
Ципротерона ацетат	1	20-30
Норгестимат	0,2	7
Диеногест	1	6
Дроспиренон	2	40-60

ТАБЛИЦА 2.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОГЕСТИНОВ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ
ПРИМЕНЕНИИ**

левоноргестрела характерна остаточная андрогенная активность, для норэтистерона ацетата – андрогенная в сочетании с эстрогенной, для дроспиренона – антиминералокортикоидная активность. Ципротерона ацетат и в меньшей мере диеногест и дроспиренон конкурируют с тестостероном за рецепторы андрогенов, т.е. проявляют антиандрогенную активность. Это значительно расширило возможности использования КОК не только по прямому назначению, но и с терапевтической целью.

Фармакологические свойства синтетических прогестинов определяются их принадлежностью к определенной химической группе [6]. Большинство из них являются производными 19-нортестостерона (19-норстероиды). Они намного активнее прогестерона связываются с его тканевыми рецепторами. Производные 19-нортестостерона характеризуются высокой антиовуляторной активностью, биодоступностью, отсутствием кумуляции, выраженной способностью противодействовать эстрогенам и угнетать пролиферацию эндометрия, остаточной андрогенной активностью. Они могут оказывать негативное влияние

на обмен липидов, синтез ферментов в печени (исключением является диеногест).

С другой стороны, производным прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат) присуща метаболическая нейтральность, и они лучше переносятся женщинами. Эти препараты обладают антиандрогенной активностью и оказывают положительное влияние на липидный профиль. В то же время они слабее по сравнению с 19-норстероидами, ингибируют овуляцию и воздействуют на эндометрий.

Современные КОК практически не влияют на липидный спектр крови, на ее коагуляционные свойства. В этом отношении особенно интересен КОК с низким содержанием ЭЭ, созданный на основе диеногеста. Этот инновационный, так называемый «гибридный», прогестин объединил в себе лучшие свойства синтетических производных прогестерона и 19-нортестостерона. Диеногест обладает низкой антигонадотропной активностью, и его способность подавлять овуляцию связана прежде всего с торможением созревания фолликулов и синтеза эстрогенов в яичнике (следовательно, нет и кровотечений прорыва). Он не только не вызывает биологические эффекты, присущие андрогенам, но даже противодействует им, уменьшая образование андрогенов в организме. Поэтому КОК, содержащий диеногест и ЭЭ, не влияет на упругость голосовых связок, тембр голоса, и его можно назначать певицам, актрисам, учителям, лекторам. Вместе с тем, подобно производным 19-нортестостерона, диеногест вызывает выраженную атрофию эндометрия, обеспечивает хороший контроль цикла, характеризуется высокой биодоступностью при пероральном приеме, не накапливается в организме. Важным свойством диеногеста, которое выгодно отличает его от других прогестинов, является обнаруженная в экспериментах на животных способность тормозить стимулирующее влияние эстрогенов на пролиферацию клеток рака молочной железы.

Все более широкое распространение получают КОК на основе диеногеста и натурального эстрогена в форме эстрадиола валерата с переменным дозированием гормональных составляющих на протяжении 26 дней при 28-дневном цикле. По эстрогенной активности, суммарное содержание эстрадиола валерата в этом КОК эквивалентно 20 мкг ЭЭ.

Особенностью КОК, в состав которых входит диеногест, является способность уменьшать образование липопротеинов низкой плотности (атерогенная фракция). Диеногест не влияет на активность ферментов печени, показатели гемостаза, не препятствует антигипертензивному влиянию эстрогенного компонента, не ослабляет половое влечение. Эти и другие качества диеногеста обуславливают отличную переноси-

мость соответствующего КОК в сочетании с высокой контрацептивной надежностью.

Другой инновационный прогестин – дроспиренон – синтезирован на основе химической структуры спиролактона. В дополнение к гестагенной и антиандрогенной активности, он препятствует задержке воды в организме, которую может провоцировать эстрогенный компонент КОК. Уникальная особенность дроспиренона состоит в том, что он является конкурентным антагонистом минералокортикоидного гормона альдостерона и подобно калийсберегающему диуретику верошпирону блокирует эффекты альдостерона на уровне минералокортикоидных рецепторов дистальных канальцев почек. Таким путем он противодействует стимулирующему влиянию эстрогенного компонента КОК на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Данный прогестин уменьшает объем межклеточной жидкости и циркулирующей плазмы, что особенно важно при предрасположенности к повышению артериального давления. Благодаря этому снимается напряжение предменструального периода, уменьшается вероятность прибавления массы тела. Дроспиренон характеризуется хорошей переносимостью и минимумом побочных реакций.

У 80% женщин, страдавших предменструальным синдромом и принимавших КОК, в состав которого входят 3 мг дроспиренона и 30 мкг ЭЭ (режим приема 21 + 7 дней), отмечено значительное улучшение качества жизни и ослабление связанных с накоплением жидкости психологических, поведенческих и соматических симптомов [7]. Уже несколько лет в Украине с успехом применяется аналогичный микродозированный КОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, с режимом приема 24 + 4 дня. В ближайшее время ожидается регистрация двух аналогичных КОК с дополнением в виде 451 мкг метафолата (соединения фолиевой кислоты) в день на протяжении всего цикла, включая межгормональный период приема.

По составу КОК делятся на монофазные (с постоянными ежедневными дозами гормонов), двухфазные, трехфазные и КОК с динамическим дозированием. КОК принимают в следующих режимах:

- стандартный (21 + 7 дней);
- пролонгированный (63 + 7, 84 + 7 дней);
- новые режимы (24 + 4, 26 + 2 дня);
- режим динамического дозирования (доза эстрогенного и прогестинового компонентов меняется подобно колебаниям уровня гормонов в течение физиологического менструального цикла).

Состав современных КОК весьма разнообразен и предоставляет возможность оптимального выбора контрацептива (табл. 3).

Эффективность и безопасность ОК в большой степени зависят от правильности выбора препарата, который подбирается строго индивидуально, с учетом возраста, состояния здоровья жен-

ТАБЛИЦА 3

Эстрогенный компонент	Прогестиновый компонент
ЭЭ 35 мкг	Норгестимат 250 мкг
ЭЭ 35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг
ЭЭ 20 мкг	Дроспиренон 3 мг
ЭЭ 30 мкг	Дроспиренон 3 мг
ЭЭ 30 мкг	Диеногест 2 мг
Эстрадиола валерат 3 мг	Диеногест 0
Эстрадиола валерат 2 мг	Диеногест 2
Эстрадиола валерат 2 мг	Диеногест 3
Эстрадиола валерат 1 мг	Диеногест 0
ЭЭ 20 мкг	Гестоден 75 мкг
ЭЭ 30 мкг	Гестоден 75 мкг
ЭЭ 30 мкг	Гестоден 50 мкг
ЭЭ 40 мкг	Гестоден 70 мкг
ЭЭ 30 мкг	Гестоден 100 мкг
ЭЭ 30 мкг	Левоноргестрел 150 мкг
6 табл. ЭЭ 30 мкг	Левоноргестрел 50 мкг
5 табл. ЭЭ 40 мкг	Левоноргестрел 75 мкг
10 табл. ЭЭ 30 мкг	Левоноргестрел 125 мкг
ЭЭ 20 мкг	Дезогестрел 150 мкг
ЭЭ 30 мкг	Дезогестрел 150 мкг
7 табл. ЭЭ 35 мкг	Дезогестрел 50 мкг
7 табл. ЭЭ 30 мкг	Дезогестрел 100 мкг
7 табл. ЭЭ 30 мкг	Дезогестрел 150 мкг

щины и ее потребностей [8-13]. Известно, что беременность и роды до 18-20 лет сопровождаются высоким риском для женщины и особенно для плода (мертворождение, недоношенность, низкая масса при рождении). Поэтому для подростков, ведущих активную сексуальную жизнь, КОК являются подходящим методом, так как обеспечивают надежную контрацепцию. Тем не менее, комбинированный метод (КОК + презерватив) является наиболее приемлемым в связи с более высоким риском пропуска приема таблетки и инфекций, передающихся половым путем (ИППП), у данной категории женщин.

Низкодозированные КОК рекомендуются для контрацепции в любом периоде репродуктивной жизни женщины, в том числе как первые контрацептивы в жизни сексуально активных подростков, после абортов и в послеродовом периоде. Кроме того, КОК назначаются по медицинским показаниям, когда беременность представляет серьезную, иногда несовместимую с жизнью, угрозу здоровью. Часто КОК используют для получения дополнительных неконтрацептивных эффектов (при нарушении менструального цикла, дисменорее, гиперандрогении, предменструальном синдроме и т.д.). КОК назначают в пременопаузальном возрасте, в поздней пременопаузе, менопаузе и в течение года после нее достаточно принимать мини-пилюли, содержащие только прогестин. Однако следует иметь в виду, что прием низкодозированных КОК позволяет в полной мере использовать их защитное действие в отношении заболевания раком матки и яичников, а также кист яичников и молочных желез. У женщин молодого и позднего репро-

ТАБЛИЦА 3.
СОСТАВ РАСПРОСТРАНЕННЫХ КОК
(8. С ИЗМЕНЕНИЯМИ И ДОПОЛНЕНИЯМИ)



Показаниями к назначению КОК в раннем возрасте является следующее: возраст девушки 14 лет и старше, через два года после наступления менархе.

Наиболее часто КОК применяют женщины в возрасте 20-35 лет.

Прием КОК приемлем до менопаузы при условии отсутствия суммирования рисков (возраст старше 40 лет + курение/гипертензия/ожирение и т.д.)

дуктивного возраста с гипоплазией эндометрия, эктопией шейки матки, гипофункцией яичников, олигоменореей предпочтение отдают трехфазным КОК, несмотря на более высокий индекс Перля, связанный с меньшей дозой прогестина в фолликулярной фазе овариального цикла.

Вопрос о применении КОК сексуально активными подростками заслуживает особого внимания. В рекомендациях ВОЗ указано, что подросткам (по ВОЗ, их возраст составляет 10-18 лет), имеющим сексуальные отношения, КОК рекомендуются ввиду того, что риски намного ниже, чем при беременности и родах до 20 лет. Вместе с тем метод применим только после наступления менархе, когда эпифизарные зоны роста трубчатых костей уже закрыты.

По мнению специалистов, условиями назначения КОК в раннем возрасте являются следующие:

- через два года после наступления менархе;
- возраст девушки – 14 лет и старше.

До настоящего времени ведутся дискуссии о том, как длительно можно использовать КОК и нужны ли перерывы в их применении. Прием КОК до рождения ребенка – это один из наиболее подходящих обратимых методов контрацепции. Часто ГК используется и после рождения детей. Наиболее часто КОК применяют женщины в возрасте 20-35 лет. Существуют данные, свидетельствующие о том, что польза существенно превышает риски при применении КОК на протяжении 10-летнего периода. Нередко КОК применяют и более продолжительно благодаря их непротивопоказательным эффектам. Что касается возрастного лимита в приеме КОК, то в целом метод приемлем до менопаузы при условии отсутствия суммирования рисков (возраст старше 40 лет + курение/гипертензия/ожирение и т.д.).

Эксперты едины во мнении: перерывы в приеме КОК вредны, так как каждый раз при отмене и начале приема препарата наблюдается адаптация организма. Как правило, по истечении периода адаптации (привыкания) исчезают многие побочные эффекты. Если нужна эффективная контрацепция, КОК следует принимать без перерывов, пока не возникнет необходимость изменения метода контрацепции или планирования беременности. В последнем случае рекомендуется закончить прием таблеток из упаковки и дождаться первой спонтанной менструации, защищаясь барьерными методами.

Подобно другим фармакологическим препаратам, КОК не лишены побочных эффектов. Они могут проявляться в виде головной боли, нервозности, ухудшения настроения и сна, напряженности молочных желез, задержки воды. Однако их появление далеко не всегда связано с приемом КОК. Доказано, например, что незначительное повышение риска развития рака молочной железы при применении КОК вполне сопоставимо с ри-

ском у женщин, которые не кормили грудью, не имеют детей или имеют одного ребенка. Частота аменореи после прекращения приема КОК (0,7%) не выше, чем у тех, кто ими не пользовался. Плацебо-контролируемые исследования, проводившиеся в Мексике с 1969 г., показали, что побочные эффекты в группе женщин, принимавших плацебо, отсутствовали только у трети из них, что свидетельствует о важной роли субъективного психологического фактора.

Несмотря на нежелательные сопутствующие эффекты, не следует преувеличивать их опасность. Примером такого преувеличения может служить неоправданная паника, возникшая недавно после опубликования в Медицинском журнале Новой Англии статьи о связи венозных тромбозов (ВТЭ) с применением КОК. Однако анализ этого вопроса показал, что ВТЭ при отсутствии факторов риска (курение, избыток массы тела, семейная тромбофилия, возраст старше 40 лет) возникают не чаще, чем у женщин, не пользовавшихся данными средствами.

Важно учитывать следующие моменты. Риск ВТЭ выше при применении высокодозированных КОК (содержание ЭЭ > 50 мкг), чем низкодозированных. Достоверной разницы в риске при использовании КОК с 20 или 30 мкг ЭЭ в исследованиях не обнаружено. Риск ВТЭ не зависит от типа прогестина в составе КОК. Оценка факторов риска позволяет его минимизировать. Наиболее велика вероятность развития ВТЭ в самом начале приема КОК, затем он снижается и стабилизируется через 6 мес. Поэтому если начат прием КОК, то следует продолжать использовать его длительно, без перерывов в приеме, для минимизации риска ВТЭ. Переход на другой КОК приводит к временному повышению риска ВТЭ, но менее выраженному, чем у начинающих прием. Поэтому смена КОК у женщин с одними факторами риска не желательна, а у лиц с множественными факторами риска она не оправданна.

Польза от применения КОК существенно превышает риск, особенно если учесть эффективность их использования не только по прямому назначению, но и с лечебной целью. Доказан онкопротекторный эффект контрацептивов в отношении яичников, эндометрия, толстой кишки; снижается риск воспалительных заболеваний органов малого таза, мастопатии, внематочной беременности (снижение риска на 90%), нарушений менструального цикла и т.д. Относительный риск возникновения рака яичников и рака эндометрия снижается на 30-60%, причем степень этого снижения максимальна после 5-летнего применения КОК. Защитный эффект в отношении этих видов рака сохраняется даже после отмены КОК на протяжении 5-15 лет. Одновременно под влиянием монофазных КОК наблюдается снижение риска развития эндометриоза, доброкачественных опухолей матки (миом) и молочных желез (на 40%).

Столь значительный противоопухолевый эффект объясняется нормализацией гормонального фона в организме женщины, антипролиферативным действием гестагенного компонента КОК, торможением митотической активности в тканях миометрия, эндометрия и молочных желез, длительным «отдыхом» яичников в связи с подавлением овуляции. Превентивному эффекту в отношении функциональных кист яичников (снижение риска на 40%) и доброкачественных опухолей молочной железы способствует отсутствие преовуляторных пиков секреции эстрогенов. На 78% снижается риск появления лютеиновых кист. Назначение КОК после аборта (с 1-го дня на протяжении 3 мес) служит защитой от эндометриоза, миомы матки, воспалительных и атрофических процессов. О положительном влиянии КОК на гинекологическую заболеваемость указывает снижение частоты оперативных вмешательств, в частности диагностических выскабливаний – более чем в 2 раза. В результате длительных наблюдений медики пришли к выводу, что у женщин моложе 30 лет, принимающих КОК постоянно в течение пяти лет, увеличивается прогнозируемая продолжительность жизни.

КОК показаны при дисфункциональных маточных кровотечениях, дисменорее, хронической ановуляции, предменструальном синдроме, функциональных кистах яичников, синдроме поликистозных яичников, эндометриозе, миоматозе матки, гипоплазии эндометрия, недостаточности яичников, олигоменорее у женщин молодого и позднего репродуктивного возраста, ревматоидном артрите и др. Отчетливый терапевтический эффект при гиперандрогенных состояниях (гирсутизм, акне, себорея, андрогенетическая алопеция) наблюдается при использовании КОК, содержащих ципротерона ацетат и в меньшей степени диеногест или дроспиренон.

Лечебный эффект комбинации ципротерона ацетата и ЭЭ достигается несколькими путями:

- блокадой тканевых рецепторов андрогенов;
- торможением секреции ЛГ и соответственно тестостерона;
- повышением уровня тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина в плазме крови, т.е. уменьшением содержания свободного, биологически активного тестостерона.

Кроме того, после длительного приема КОК наблюдается уменьшение количества андрогенных рецепторов и 5 α -редуктазной активности в коже, что является также немаловажным для регрессии кожных проявлений гиперандрогении. Антиандрогенная терапия гирсутного синдрома должна быть длительной, требует поддержки и дисциплины больной, косметологической и психологической поддержки, особенно в первые месяцы лечения.

К абсолютным противопоказаниям для назначения КОК относятся: диагностированная или

предполагаемая беременность, ДВС-синдром, тромбозомболические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, сердца и сосудов головного мозга, декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные опухоли органов репродуктивной системы, кровотечения из половых путей невыясненной этиологии.

Разработка методов ГК актуальна и для мужчин [14]. Необходимость создания гормональных и других небарьерных средств контрацепции для мужчин связана с осознанием того обстоятельства, что в цивилизованном обществе мужчина обязан делить с женщиной ответственность за последствия половой связи и должным образом заботиться о ее здоровье, особенно тогда, когда имеются медицинские противопоказания для ГК. В то же время не следует преуменьшать положительной роли использования презервативов для профилактики ИППП.

Целью ГК является подавление сперматогенеза до уровня азооспермии или глубокой олигоспермии путем одновременного подавления секреции ЛГ и фолликулостимулирующего гормона. Вакцины на основе гонадотропных гормонов себя пока не оправдали. Вероятно, первыми из средств мужской ГК, разрешенных к широкому медицинскому применению, станут инъекционные или имплантируемые гормональные препараты пролонгированного действия на основе андрогенов (тестостерона ундеканат, тестостерона энантат) и синтетических прогестинов (левоноргестрел).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фридман Дж. Следующие 100 лет: прогноз событий XXI века. (Пер. с англ.) М: Эксмо, 2010. – 336 с.
2. Лук'янова О.М., Вовк І.Б. Національна програма «Планування сім'ї» (задачі, виконання, перспективи) // Лікування та діагностика. – 1999. – № 2-3. – С. 58-62.
3. Резников А.Г. Средства гормональной контрацепции и заместительной гормонотерапии у женщин // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 5-6 (15). – С. 70-74.
4. Сенчук А.Я., Венцовский Б.М., Бовсуновский А.А. и др. Современные аспекты контрацепции. – К.: ТМК. – 2001. – 210 с.
5. M. Sanger. Woman and the New Race. Harvard University, USA, 1920.
6. Татарчук Т.Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии // Доктор. – 2001. – № 3 (7). – С. 39-43.
7. Apter D., Borsos A., Baumgartner W. et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethynilestradiol on general well-being and fluid-related symptoms // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2003. – V. 8. – P. 37-51.
8. Вдовиченко Ю.П., Войтенко Г.М., Білай І.М. та ін. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції (навчальний посібник). – К.: Книга плюс. – 2010. – 176 с.
9. Керівництво по плануванню сім'ї. Ред. І.Б. Вовк, Н.М. Нізова. – К.: Принт. – 1998. – 256 с.
10. Серов В.Н., Пауков И.И. Оральная гормональная контрацепция. – М.: Триада-Икс. – 1998. – 167 с.
11. Хэтчер Р.А., Ковал Д., Гест Ф. и др. Руководство по контрацепции (рус. междунар. издание). Decatur (USA) – Тбилиси (Грузия). – 1994. – 504 с.
12. Serfaty D. Contraception. Paris: Masson. – 1998. – 364 p.
13. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Бостанджян Л.Л. Гормональная контрацепция. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 256 с.
14. Резников А.Г. Перспективы создания новых контрацептивных средств для мужчин: свет в конце туннеля // Вісник фармакол. фармації. – 2006. – № 9. – С. 2-5.



Разработка методов ГК актуальна и для мужчин. Необходимость создания гормональных и других небарьерных средств контрацепции для мужчин связана с осознанием того обстоятельства, что в цивилизованном обществе мужчина обязан делить с женщиной ответственность за последствия половой связи и должным образом заботиться о ее здоровье, особенно тогда, когда имеются медицинские противопоказания для ГК